

Сравнительное исследование структурных, функциональных и микроциркуляторных параметров в диагностике глаукомы

Курышева Н.И., д.м.н., профессор, руководитель консультативно-диагностического отдела¹;
Маслова Е.В., соискатель кафедры офтальмологии¹;
Зольникова И.В., д.м.н., старший научный сотрудник²;
Фомин А.В., директор по клиническому маркетингу³;
Лагутин М.Б., ассистент кафедры⁴.

¹Консультативно-диагностическое отделение Центра офтальмологии Федерального медико-биологического агентства (ФМБА) РФ, Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Офтальмологическое отделение Института повышения квалификации ФМБА России, 123098, Российская Федерация, Москва, ул. Гамалея, д.15;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Российская Федерация, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19;

³Компания «Трейдмед Инвест», 109147, Российская Федерация, Москва, ул. Марксистская, д. 3;

⁴МГУ им. М.В. Ломоносова, Механико-математический факультет, кафедра «Математическая статистика и случайные процессы», 119991, Российская Федерация, Москва, Ленинский проспект, д. 1.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи. Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Курышева Н.И., Маслова Е.В., Зольникова И.В., Фомин А.В., Лагутин М.Б.

Сравнительное исследование структурных, функциональных и микроциркуляторных параметров в диагностике глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2019; 18(4):15-34.

Резюме

ЦЕЛЬ. Сравнение диагностической значимости структурных параметров, плотности капиллярного русла, измеряемой с помощью оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (ОКТ-А), и электрофизиологических исследований в диагностике первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ).

МЕТОДЫ. Относительная плотность капилляров (VD) для полного анфас-изображения (далее — полная относительная плотность капилляров wiVD) диска зрительного нерва (ДЗН), относительная плотность капилляров для различных сегментов перипапиллярной и макулярной области, толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), средняя толщина ганглиозного клеточного комплекса (ГКК), паттерн-электроретинограммы (ПЭРГ) и паттерн-вызванные зрительные потенциалы (ПЗВП) были измерены у 35 здоровых участников и 90 пациентов с ПОУГ. С целью дифференциации глаз с ПОУГ на ранней стадии от здоровых глаз и между стадиями заболевания проводилась оценка площади под ROC-кривой.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Глаза с начальной ПОУГ наиболее значительно отличались от здоровых глаз по следующим параметрам: амплитуде P50 транзиторной ПЭРГ, 1° (площадь под ROC-кривой 0,93, $p=0,002$), компоненту P1 ПЭРГ устойчивого состояния (площадь под ROC-кривой 0,92, $p=0,003$), амплитуде P100 ПЗВП, 1° (площадь под ROC-кривой 0,84,

$p=0,013$), полной относительной плотности капиллярной сети (wiVD) в поверхностном плексусе фовеа и парафовеа (площадь под ROC-кривой 0,80, $p=0,001$), полной относительной плотности капиллярной сети в ДЗН и перипапиллярной сетчатке (площадь под ROC-кривой 0,74, $p=0,016$) и толщиной ГКК (площадь под ROC-кривой 0,74, $p=0,016$). Глаза с начальной ПОУГ отличались от ПОУГ в развитой и далеко зашедшей стадии по следующим параметрам: плотности капиллярной сети в нижневисочной зоне перипапиллярной сетчатки (площадь под ROC-кривой 0,94, $p<0,0001$) и объему фокальных потерь ГКК (площадь под ROC-кривой 0,92, $p<0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные результаты показывают важность измерения параметров микроциркуляции в макулярной области наряду с ПЭРГ и ПЗВП для ранней диагностики глаукомы. Плотность капиллярной сети в нижневисочной области перипапиллярной сетчатки и объем фокальных потерь ГКК являются важными показателями для мониторинга заболевания. Включение ОКТ-А, ПЭРГ и ПЗВП в диагностику глаукомы может способствовать раннему выявлению и мониторингу заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диагностика первичной открытоугольной глаукомы, оптическая когерентная томография (ОКТ), ОКТ с функцией ангиографии, микроциркуляция макулы, ДЗН и перипапиллярная сетчатка, паттерн ЭРГ, паттерн ЗВП.

Для контактов:

Курышева Наталия Ивановна, e-mail: e-natalia@list.ru

Поступила в печать: 18.07.2019

Received for publication: July 18, 2019

ENGLISH

A comparative study of structural, functional and circulatory parameters in glaucoma diagnostics

KURYSHEVA N.I., Med.Sc.D., Professor, Head of the Diagnostic Department of the Ophthalmological Center¹;
MASLOVA E.V., applicant of the Department¹;
ZOLNIKOVA I.V., Med.Sc.D., senior research associate²;
FOMIN A.V., clinical marketing director³;
LAGUTIN M.B., assistant of the Department⁴.

¹Consultative-Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation, A.I. Burnazyan Federal Medical and Biophysical Center of FMBA, Ophthalmological Department of the Institute of Improvement of Professional Skill of FMBA, 15 Gamaleya St., Moscow, Russian Federation, 123098;

²Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases of the Ministry of Health of Russian Federation, 14/19 Sadovaya-Chernogriazskaya St., Moscow, Russian Federation, 105062;

³“Tradomed-Invest”, 3 Marksistkaya st., Moscow, Russian Federation, 109147;

⁴Lomonosov Moscow State University, Faculty of Mechanics and Mathematics, Department of Mathematical Statistics and Stochastic Processes, GSP-1, 1 Leninskie Hills St., Moscow, Russian Federation, 119991.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Kuryшева N.I., Maslova E.V., Zolnikova I.V., Fomin A.V., Lagutin M.B. A comparative study of structural, functional and circulatory parameters in glaucoma diagnostics. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(4):15-34.

Abstract

PURPOSE: To compare the diagnostic accuracy of structural parameters, vessel density (VD) measured by optical coherence tomography angiography (OCTA), and electrophysiological testing in primary open-angle glaucoma (POAG) diagnosis.

METHODS: 35 healthy participants and 90 POAG patients underwent the measurement of whole image en face (wi) VD in the disc/peripapillary region and macula, as well as the assessment of the retinal nerve fiber layer (RNFL), average thickness of ganglion cell complex (GCC), pattern electroretinograms and pattern visual evoked potentials. The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was assessed for each parameter to differentiate early POAG from healthy eyes and conduct a differential diagnosis between the POAG stages.

RESULTS: To distinguish early POAG from healthy eyes, the parameters with the highest AUC were detected: P50 amplitude of transient pattern electroretinogram, 1° (AUC 0.93, p=0.002),

P1 component of steady-state pattern electroretinogram (AUC 0.92, p=0.003), P100 amplitude of pattern visual evoked potential, 1° (AUC 0.84, p=0.013), wiVD macula superficial (AUC 0.80, p=0.001), wiVD Disc (AUC 0.74, p=0.016), GCC (AUC 0.74, p=0.016) and to distinguish early POAG from the moderate to advanced POAG: inferotemporal peripapillary VD (AUC 0.94, p<0.0001) and focal loss volume of GCC (AUC 0.92, p<0.001).

CONCLUSIONS: Our results demonstrate the importance of measuring the microcirculation parameters in the macular area along with PERGs and PVEPs for the early detection of glaucoma. VD in the inferotemporal sector of the peripapillary retina and focal loss volume of GCC are important for monitoring of the disease. The inclusion of OCTA, PERGs and PVEPs in glaucoma diagnostics may improve its early detection and monitoring.

KEYWORDS: macular microvasculature, open-angle glaucoma, ocular blood flow, optical coherence tomography angiography.

На протяжении нескольких десятилетий велись споры о том, какие параметры — структурные или функциональные — имеют наибольшую диагностическую ценность при глаукоме [1]. Долгое время периметрия считалась «золотым стандартом» для диагностики первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Согласно литературе, перипапиллярный слой нервных волокон

сетчатки (CHBC) и макулярный слой ганглиозных клеток являются наиболее привлекательными структурными маркерами для диагностики глаукомы [2]. Кроме того, некоторые авторы подчеркивают, что параметры макулярной области обладают высокой диагностической ценностью и воспроизводимостью для раннего выявления глаукомы по сравнению с параметрами перипапиллярного CHBC [3].

Наши недавние исследования показали, что параметры кровообращения могут служить диагностическими маркерами глаукомы [4]. Снижение ретинальной гемоперфузии при глаукоме неоднократно упоминалось в литературе [5, 6]. В настоящее время имеется множество данных, свидетельствующих о нарушениях ретробульбарной циркуляции и гемодинамики в головке зрительного нерва (ГЗН) и сетчатке при глаукоме [7–10]. Кроме того, некоторые авторы также обнаружили, что нарушение ретробульбарного кровотока, измеренного методом цветового доплеровского картирования, ассоциируется с повреждением зрительных функций у пациентов с глаукомой [11, 12].

Тем не менее пока неясно, является ли снижение кровотока причиной или следствием глаукоматозных повреждений в ответ на гибель ганглиозных клеток сетчатки (ГКС).

Оптическая когерентная томография (ОКТ) с ангиографией (ОКТ-А) открыла перспективы для получения нового качества изображений микроциркуляторного русла сетчатки и диска зрительного нерва (ДЗН) [13]. Метод основан на новейшем алгоритме трехмерной ангиографии, называемой амплитудной декорреляционной ангиографией с разделением спектра (SSADA). Этот метод регистрирует кровоток, сравнивая последовательные В-сканы, выполненные в одном и том же месте, выделяя в этих сканах области, где произошло изменение (движение крови) — визуализируя таким образом структуру сосудистой сети сетчатки. Воспроизводимость метода была отмечена в нескольких исследованиях [14–16].

Различные авторы отмечали снижение параметров перфузии ДЗН и перипапиллярной сетчатки, измеренной методом ОКТ-А [13–18]. Снижение плотности капиллярного русла в значительной мере коррелировало со степенью дефектов поля зрения независимо от структурных потерь [19, 20]. Диагностическая точность метода ОКТ-А была сопоставима с измерениями СНВС при ПОУГ [20] и первичной закрытоугольной глаукоме (ПЗУГ) [21].

Ранее мы сообщали о более высокой диагностической точности показателей плотности капиллярной сети в макуле по сравнению с перипапиллярной областью и ДЗН при раннем выявлении глаукомы [18]. Эти результаты согласуются с литературными данными о раннем повреждении макулы при глаукоме, поскольку именно в этой области сетчатки имеется максимальная концентрация ГКС. Кроме того, наши данные объясняют локализацию уязвимой зоны сетчатки, поражаемой на самой ранней стадии развития глаукомы [22, 23].

Функциональная активность ГКС может быть наиболее точно измерена с помощью паттерн-электроретинограммы (ПЭРГ). Паттерн-вызванные зрительные потенциалы (ПЗВП) также являются объективным методом исследования зрительной функции.

Изменения в ПЭРГ и ПЗВП при глаукоме обнаружены до появления первых признаков повреждения ДЗН и перипапиллярной сетчатки [23–29]. Кроме того, показатели ПЗВП применялись для оценки обратимого повреждения ганглиозных клеток в исследованиях нейротекторов при лечении глаукомы [30, 31].

Предпринимая настоящее исследование, мы предположили, что функция ГКС и их аксонов, исследованная методами ЭФИ, и показатели микроциркуляции могут иметь столь же высокую ценность в диагностике и мониторинге глаукомы, как и морфометрические показатели (структурные параметры).

Цель настоящего исследования — сравнение диагностической точности структурных параметров, плотности капиллярной сети, измеренной методом ОКТ-А, и электрофизиологических исследований в диагностике ПОУГ.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Исследование было одобрено Комитетом по этике (Экспертным советом организации) Института Федерального медико-биологического агентства России и проведено в соответствии с надлежащей клинической практикой в рамках принципов Хельсинкской декларации. Перед началом исследования все участники должны были подписать информированное согласие.

Участники исследования

В исследовании приняли участие сто двадцать пять пациентов (125 глаз): 90 пациентов с глаукомой и 35 здоровых лиц соответствующего возраста. Все были северными европейцами.

ПОУГ диагностировали на основании характерных изменений в ДЗН, выявляемых при офтальмоскопии, которая проводилась одним специалистом по глаукоме (НК), а полученные результаты подтверждались двумя другими глаукомными специалистами. К указанным изменениям относились: изменение пропорций невральное ободка, глаукомная экскавация ДЗН, перипапиллярная атрофия, клиновидные дефекты в СНВС, примыкающие к краю ДЗН, и геморрагии по краю ДЗН.

Глаза с ПОУГ подразделялись на группы согласно классификации Hodapp - Parrish - Anderson по степени тяжести зрительной дисфункции, выявляемой с помощью протокола исследования поля зрения 24-2 SITA standard.

1. Группа пациентов с ПОУГ на ранней стадии, которая включала 48 глаз со средним отклонением (MD) > -6 дБ, менее чем 25% точек ниже 5%, менее 10 точек на уровне 1% отклонения паттерна, при условии что все точки в центральной зоне поля зрения в 5° имели чувствительность 15 дБ.

2. Группа пациентов с ПОУГ развитой и далеко зашедшей стадий включала 42 глаза. Эти стадии диагностировались при условии MD > -12 дБ, < 50% точек ниже 5%, менее 20 точек на уровне 1% отклонения паттерна, отсутствие точек в центральной зоне поля зрения в 5° с чувствительностью 0 дБ и только одна половина поля зрения с точками чувствительности < 15 дБ в пределах 5° фиксации. При тяжелой стадии наблюдались MD ≤ -12 дБ, < 50% точек ниже 5%, менее 20 точек на уровне 1% отклонения паттерна, минимум одна точка в центральной зоне поля зрения в 5° имела чувствительность 0 дБ и две половины поля зрения имели точки с чувствительностью < 15 дБ в пределах 5° фиксации [32].

В качестве критериев включения учитывали наличие аметропии ≤ 0,5 дптр и открытого угла передней камеры (не менее 30°), а также отсутствие иных заболеваний глаз, кроме глаукомы.

Критериями исключения являлись: рефракционные аномалии (свыше ± 6,00 дптр сфера или 2,00 дптр цилиндр), диаметр зрачка менее 3 мм, систематический прием бета-блокаторов и блокаторов кальциевых каналов, наличие сопутствующей офтальмопатологии (кроме начальной катаракты), наличие хронических аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, болезни Паркинсона, заболевания Альцгеймера или деменции, наличие инсульта или острых нарушений кровообращения в анамнезе, включая окклюзию центральной артерии или вены сетчатки и ее ветвей, а также наличие каких-либо сопутствующих заболеваний, требующих введения стероидных лекарственных препаратов.

Все системные состояния, связанные с венозным застоем крови (например, сердечная недостаточность), также рассматривались в качестве критериев исключения. Пациенты, принимающие какие-либо лекарственные препараты для нейропротекции, такие как ницерголин, цитиколин, галлат эпигаллокатехина или коэнзим Q10, исключались, поскольку эти лекарства могут влиять на функцию ганглиозных клеток сетчатки [33]. Участникам исследования было дано указание избегать употребления кофеина, курения и физических упражнений в течение 5 часов до исследования.

Если оба глаза соответствовали критериям включения, то рандомизированно выбирался один глаз.

Всем пациентам, применявшим местное гипотензивное лечение, было предложено прекратить закапывание капель за 21 день до исследования (период вымывания лекарственного средства). У ряда больных глаукома была диагностирована впервые, таким образом, они не получали никакого местного гипотензивного лечения. Особое внимание обращали на наличие признаков первичной или вторичной сосудистой дисрегуляции (мигрень, вазоспазм, нейроциркуляторная дистония) [34].

Все субъекты прошли доплеровское ультразвуковое сканирование, чтобы исключить патологию брахиоцефальных сосудов.

Здоровые участники были отобраны из лиц, сопровождавших пациентов, и имели внутриглазное давление (ВГД) менее 21 мм рт.ст. для обоих глаз, нормальные показатели периметрии по программе 24-2 (MD, согласно Swedish interactive thresholding algorithm, SITA, и индекс PSD) в пределах 95% от нормального уровня. У здоровых субъектов также результаты глаукомного теста полуполей (GHT) были в пределах 97%, толщина центральной части роговицы составляла ≥ 500 мкм, наблюдался нормальный вид ДЗН, СНВС, открытый угол передней камеры, согласно данным гониоскопии. Они не имели в анамнезе хронических глазных заболеваний и не применяли системные кортикостероидные препараты. Возрастное и расовое распределение лиц контрольной группы соответствовало распределению пациентов с глаукомой.

Методы обследования

Все участники прошли полное офтальмологическое обследование, включая определение корригируемой остроты зрения, биомикроскопию, измерение ВГД с использованием анализатора биомеханических свойств глаза (Ocular Response Analyzer, ORA, «Reichert Ophthalmic Instruments Inc.», Depew, Нью-Йорк, США), гониоскопию, измерение угла передней камеры (Visante OCT, «Carl Zeiss», Германия), пахиметрию (SP-100, «Tomey, GmbH», Эрланген, Германия), офтальмоскопию с использованием линзы силой 78 дптр, стереоскопическое фотографирование ДЗН и стандартную автоматизированную периметрию (САП) с использованием анализатора поля зрения Humphrey (HFA, «Carl Zeiss Meditec Inc.», Дублин, Калифорния, США) с 24-2 SITA. Только надежные результаты САП, при которых ложноотрицательные и ложноположительные ответы составляли < 33% и потери фиксации < 20%, включались в исследование. Глаукомные дефекты поля зрения определялись как наличие кластера из 3 или более точек с $p < 0,05$ и не менее 1 точки с $p < 0,01$ в графике вероятности отклонения паттерна; стандартное отклонение менее 5% или результаты глаукомного полуполярного теста за пределами нормы. Пациенты с глаукомой и лица контрольной группы имели по крайней мере два протокола периметрии до начала исследования.

Среднее перфузионное глазное давление (СПГД) рассчитывалось на основании измерений ВГД и артериального давления (АД) непосредственно перед ОКТ и исследованием ретробульбарного кровотока, после 10-минутного периода отдыха в положении сидя. Системное АД измерялось с использованием тонометра Рива-Роччи. СПГД рассчитывали по формуле: $СПГД = (2/3 \text{ диастолического АД} + 1/3 \text{ систолического АД}) \times 2/3 - \text{ВГД}$.

Получение и обработка ОКТ-изображения

Всем обследуемым также было проведено измерение толщины СНВС на томографе Avanti SD-OCT («Optovue, Inc.», Fremont, Калифорния, США) с использованием традиционного сканирования ДЗН. Данное сканирование состоит из 12 радиальных срезов длиной 3,4 мм и 6 концентрических круговых срезов диаметром от 2,5 до 4,0 мм, центрованных на ДЗН. Программное обеспечение автоматически распознает линию пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) для создания контура границ ДЗН и расчета его площади. Все обследования для одного субъекта проводились в один и тот же день. Также проводилась ОКТ макулы в режиме трекинга.

В режиме сканирования ганглиозного комплекса сетчатки (ГКК) измеряли среднюю толщину макулярного внутреннего слоя сетчатки от внутренней пограничной мембраны (ВПМ) до внутреннего ядерного слоя — Avg. GCC (ср.ГКК). Сканирование ГКК было сосредоточено на фовеальной зоне и охватывало квадратный участок в виде сетки размером 7,0×7,0 мм. Толщина ГКК определялась с помощью протокола сканирования ГКК, который состоит из 15 вертикальных сканирований, охватывающих область 7,0×7,0 мм с центром в 1 мм темпорально от фовеа. Протокол сканирования ГКК также включал сканирование центральной горизонтальной линии для регистрации вертикальных сканов и поиска центра фовеальной зоны. Кроме того, измерялись характеристики ГКК (объем глобальных потерь (ОГП, GLV) и объем фокальных потерь (ОФП, FLV) ганглиозного комплекса сетчатки).

Измерения СНВС в каждой области были получены и рассчитаны автоматически с использованием протокола карты сетчатки в программном обеспечении ОКТ Avanti. Фовеальная толщина сетчатки определялась алгоритмом как усредненное по зоне в фовеа диаметром 1 мм расстояние между ВПМ и центром линии ПЭС. Толщина внутреннего слоя сетчатки определялась алгоритмом как расстояние между ВПМ и внешней границей внутреннего плексиформного слоя.

Толщину хориоидеи (ТХ) исследовали в режиме трекинга (протокол Retina Cross Line), как было описано ранее [4].

ОКТ-А исследование ДЗН, перипапиллярной области и макулы

ОКТ-А сканы были получены методом спектральной оптической когерентной томографии на приборе Avanti («Optovue, Inc.», Fremont, Калифорния, США), программное обеспечение ОКТ-А AngioVue, версия 2016.1.0.26

Скан диска зрительного нерва охватывает область размером 4,5×4,5 мм. Программное обеспечение автоматически устанавливает эллипс в поле ДЗН (определяемого программным обеспечением)

и вычисляет среднее значение относительной плотности сосудистой сети в пределах ДЗН — так называемая плотность сосудов внутри диска (Vessels Density inside Disc — iD VD). Перипапиллярная область эллиптического кольца шириной 750 мкм, простирающаяся от границы ДЗН, делится на 6 секторов на основе карты Гарвея-Хита [35], а перипапиллярная плотность сосудов (PP VD) рассчитывается в каждом секторе (назальный, нижненазальный, нижневисочный, верхневисочный, верхненазальный и височный), как показано на рис. 1.

Оценивали полную относительную плотность сосудов (wi Disc VD) — относительную плотность сосудов, усредненную по области внутри ДЗН и перипапиллярной зоне сосудов. Относительная плотность капилляров сосудистого русла определяется в процентах (%) как доля площади, занимаемая сосудами (белые пиксели), ко всей площади измеряемой зоны/сектора. Перипапиллярную относительную плотность сосудов анализировали в радиальном перипапиллярном капиллярном сплетении, расположенном в зоне от ВПМ до задней границы СНВС.

Сканирование макулы покрывает область размером 6,0×6,0 мм с центром в фовеа. В макуле исследовали два сосудистых плексуса (сплетения): поверхностный (Superficial), расположенный в слое с верхней границей — на уровне 3 мкм ниже поверхности ВПМ и нижней — на уровне 15 мкм ниже внутреннего плексиформного слоя (ВПС), и глубокий (Deer), локализованный в слое сетчатки на глубине от 15 до 70 мкм ниже ВПС. Измерения относительной плотности капилляров для поверхностного и глубокого сосудистых сплетений проводились в фовеальной области — центральная зона диаметром 1 мм (Fovea Vessels Density — FVD) и в парафовеальной области — кольцо с диаметрами 1-3 мм (Para Fovea Vessels Density — PFVD). Парафовеальная область делится на 4 сектора по 90° каждый (назальный, нижний, верхний и височный сектора). Кроме того, оценивалась полная относительная плотность капилляров для макулярной зоны (wi Macula VD) — средняя по фовеа и парафовеа относительная плотность капилляров (рис. 1).

Качество изображения оценивалось для всех ОКТ-А сканов.

Измерения толщины сетчатки в каждой области были получены и рассчитаны автоматически с использованием протокола карты сетчатки в программном обеспечении Angio Analytics ОКТ Avanti.

В англоязычной литературе часто употребляются термины *срRNFL*: “circumpapillary retinal nerve fiber layer” — циркулярный (круговой) перипапиллярный СНВС и *срCD*: circumpapillary capillary density” — циркулярная (круговая) перипапиллярная плотность сосудов (сосудистой сети), что соответствует понятию “перипапиллярная плотность сосудов”, используемому в данном исследовании (примечание Курьшиевой Н.И. для русского перевода).

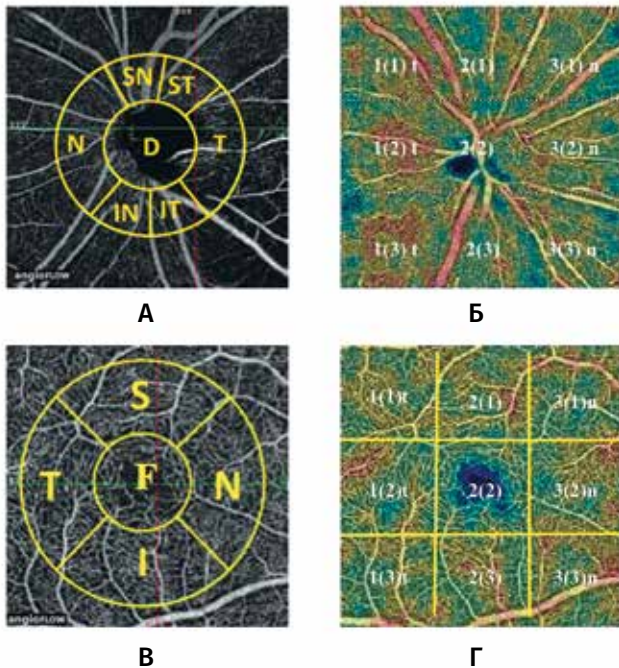


Рис. 1. ОКТ-А диска зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки (А, Б), а также макулярной зоны (В, Г): А — область измерения относительной плотности сосудов ДЗН и перипапиллярной области, внутри ДЗН (D), верхненосовая (SN), верхневисочная (ST), носовая (N), височная (T), нижненосовая (IN), нижневисочная (IT), перипапиллярная область SN + ST + T + IT + IN + N, wiVD Disc - D + перипапиллярная область; В — область измерения плотности сосудов фовеа (F) и парафовеа: верхняя (S), носовая (N), нижняя (I), височная (T), wiVD Macula — F + парафовеа; Б, Г — карты плотности сосудов, разделенные на квадранты (протокол решетки) с цветовой кодировкой в соответствии с относительной плотностью капилляров: ДЗН и перипапиллярная область (Б) и фовеа и парафовеа (Г): цифра без скобок указывает на номер столбца, цифра в скобках — номер строки, t — височный, n — носовой

Figure 1. Optic disc, peripapillary retina (A, B) and macular area (B, Г) studied during OCTA: A — ONH and circum-papillary VD map measurement region defined: D — ONH (Inside Disc), SN — superonasal, ST — superotemporal, N — nasal, T — temporal, IN — inferonasal, IT — inferotemporal. Peripapillary area: SN + ST + T + IT + IN + N. wiVD Disc: D + Peripapillary area. B — Fovea (F) and circumparafovea VD map measurement region defined: S — superior, N — nasal, I — inferior sector, T — temporal. wiVD Macula: F + circumparafovea; Б, Г — VD color-coded maps of: ONH and circumpapillary area (Б) and fovea and circumparafovea (Г) divided into quadrants according to grid-based protocol; the figure without brackets specifies the column number, the figure in brackets — the row number, t — temporal, n — nasal.

Толщину парафовеального слоя измеряли в круглом кольце с центром в фовеа с помощью ОКТ-ангиограммы.

Для исследования отбирались только изображения с оптимальным качеством изображения (индекс силы сигнала (SSI) > 50), без артефактов движения, помутнений стекловидного тела или иных артефактов.

Электрофизиологические исследования

Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) и ПЭРГ регистрировались при помощи электрофизиологической системы Tomey EP-1000 в соответствии со стандартами Международного общества клинической электрофизиологии зрения [36, 37].

ЗВП представляют собой зрительно вызванные электрофизиологические сигналы, экстрагированные из электроэнцефалографической активности зрительной коры головного мозга и зарегистрированные со скальпа с области проекции зрительной коры и представляющие собой ответ преимущественно от центрального поля зрения. ЗВП зависят от функциональной целостности центрального зрения на всех уровнях зрительного пути, включая глаз, зрительный нерв, сетчатку, зрительную лучистость и затылочную зону коры головного мозга [36].

ПЭРГ представляет собой биопотенциал сетчатки, который является ответом на паттерн-стимул в виде шахматного поля и дает информацию о функции ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) [37].

Зрительные вызванные потенциалы на вспышку (ЗВПВ) записывались в ответ на белые светодиодные вспышки с яркостью $2,0 \text{ кд} \times \text{сек} / \text{м}^2$ с частотой 1 Гц. Активный электрод для ЗВП был расположен в точке Oz, а референтный электрод — в точке Cz. Заземляющий электрод был в точке Fz. Использовались хлорсеребряные чашечки. При ЗВПВ измеряли время до пика и амплитуду пиков N2 и P2. Для анализа ПЗВП оценивались время до пика и амплитуды волн N80, P100 и N135.

Паттерн ЗВП на реверсивный паттерн и транзитная ПЭРГ (тПЭРГ) были записаны на реверсивный черно-белый шахматный паттерн с контрастностью 98%. Средний уровень яркости составил $50 \text{ кд} / \text{м}^2$. Для фиксации взгляда использовалась точка в центре экрана монитора с электронно-лучевой трубкой (ЭЛТ). Как для исследований ПЗВП, так и для ПЭРГ расстояние от глаза до экрана монитора составляло 1 м, размер стимула составил 15° . Пациенты использовали очки с соответствующей силой коррекции для этого расстояния. Использовался размер паттерна в 1° и $0,3^\circ$. В качестве активных электродов использовались роговичная серебряная петля (HK-Loop-Ag), а хлорсеребряные чашечки — в референтном и заземляющем электродах. Первые 30 циклов каждого ответа были отклонены для установления устойчивого состояния [38]. Для тПЭРГ частота реверса составляла 4 реверса/с (2 Гц), а для ssПЭРГ — 16 реверсов/с (8 Гц) [37]. При тПЭРГ анализировались амплитуда и латентность N35, P50 и N95. При ssPERG проводилось измерение амплитуды P1 и фазового сдвига ответа (вторая гармоника) с использованием анализа Фурье. Чтобы исключить наличие макулярной патологии, выполнялись макулярные (фокальные) электроретинограммы с получением нормальных результатов.

Таблица 1. Характеристика здоровых субъектов и пациентов с глаукомой
 Table 1. Characteristics of healthy subjects and subjects with glaucoma

Параметр <i>Parameter</i>	Здоровые глаза <i>Healthy eyes</i> (n=35)	AUC* p* AUC* p*	Начальная ПОУГ <i>Early POAG</i> (n=48)	AUC** p** AUC** p**	ПОУГ в развитой и далеко зашедшей стадии <i>Moderate to advanced POAG</i> (n=42)
Возраст, лет <i>Age, years</i>	62,4 (5,5)	–	63,7 (7,2)	–	65,1 (6,0)
Систолическое АД, мм рт.ст. <i>Systolic BP, mm Hg</i>	124,5 (4,6)	0,707 (0,09) 0,05	136,2 (17,9)	–	131,4 (14,1)
Диастолическое АД, мм рт.ст. <i>Diastolic BP, mm Hg</i>	81,4 (6,9)	–	84,4 (11,2)	–	82,8 (8,4)
Роговично-компенсированное ВГДрк, мм рт.ст. <i>Corneal compensated IOP, mm Hg</i>	13,5 (3,1)	0,870 (0,07) 0,001	19,3 (4,6)	–	19,8 (6,3)
Среднее глазное перфузионное давление, мм рт.ст. <i>MOPP, mm Hg</i>	50,4 (2,4)	–	47,8 (10,0)	–	46,2 (7,9)
MD, дБ / <i>MD, dB</i>	0,0 (0,8)	0,800 (0,07) 0,001	–2,1 (3,4)	0,924 (0,04) <0,001	–11,8 (6,1)
PSD, дБ / <i>PSD, dB</i>	1,4 (0,2)	0,745 (0,07) 0,008	2,2 (1,6)	0,951 (0,03) <0,001	9,7 (3,7)
CHBC, мкм / <i>RNFL, μm</i>	98,9 (8,9)	0,720 (0,09) 0,012	91,5 (9,7)	0,881 (0,05) <0,001	70,0 (14,3)
ГКК, мкм / <i>GCC, μm</i>	97,2 (10,9)	0,739 (0,09) 0,016	88,2 (10,1)	0,886 (0,05) <0,001	71,3 (11,4)
Объем фокальных потерь ГКК, % <i>FLV, %</i>	0,8 (1,3)	–	1,1 (1,7)	0,923 (0,03) <0,001	9,4 (4,2)
Объем глобальных потерь ГКК, % <i>GLV, %</i>	3,3 (4,1)	0,714 (0,09) 0,025	8,1 (9,7)	0,904 (0,04) <0,001	25,1 (10,5)
Длина оси глаза, мм <i>Axial length, mm</i>	23,5 (0,8)	–	23,4 (1,4)	–	23,3 (0,5)
Толщина роговицы в центральной части, мкм <i>Corneal thickness, μm</i>	535 (25,6)	0,823	543,6 (30,2)	0,254	536,7 (29,3) 0,864
Фовеальная толщина хориоидеи, мкм <i>Foveal CT, μm</i>	312,8 (88,5)	–	279,9 (105,2)	–	272,6 (82,1)
Перипапиллярная толщина хориоидеи, мкм <i>Peripapillary CT, μm</i>	181,4 (51,3)	–	179,3 (93,3)	–	161,9 (64,9)

Примечания: приведены средние значения и стандартное отклонение (в скобках), площадь под ROC-кривой по кластерам (AUC*) и U-критерий Манна - Уитни по кластерам с использованием метода Роснер - Глинн - Ли;

* — p между здоровыми глазами (контрольная группа) и начальной ПОУГ;

** — p между группами ПОУГ;

— в данной и последующих таблицах при отсутствии достоверного (на уровне 0,05) различия между группами площадь под ROC-кривой не приводится. Все аббревиатуры содержатся в списке сокращений.

Note: The table shows the mean values and standard deviation (in parentheses), clustered Area under ROC-curve (AUC*) and clustered Wilcoxon rank sum test using Rosner-Glynn-Lee method;

* — p between the healthy eyes (control group) and early POAG;

** — p between the POAG groups.

Here and in other tables the AUCs in the corresponding cells are not given in the absence of a significant (at 0.05 level) difference between groups. All abbreviations are given in the list of abbreviations.

Сигнал подвергался фильтрации (1–100 Гц) и усиливался (100 000-кратно) при всех электрофизиологических исследованиях. Циклы, при которых наблюдалось моргание или значительные движения глаз, автоматически отклонялись. Для исследования было зарегистрировано и усреднено минимум 150 циклов. В соответствии со стандартами Международного общества клинической электрофизиологии зрения для обеспечения воспроизводимости каждая волна повторялась дважды. Для ЗВП применялась монокулярная стимуляция. ПЭРГ были получены одновременно на обоих глазах каждого пациента.

Обработка статистических данных

В работе использовали точный двусторонний критерий ранговых сумм Уилкоксона - Манна - Уитни. Показатели со значением $p < 0,05$ считали статистически значимыми. В качестве меры важности показателя для различия групп использовали оценку площади под ROC-кривой.

Сначала были изучены корреляции между параметрами отдельно в группах здоровых контрольных глаз, начальной ПОУГ и ПОУГ в продвинутых стадиях (развитой и далеко зашедшей). Параметры с очень сильной корреляцией объединялись в кластеры. После этого для дифференциации начальной ПОУГ от контрольных глаз и дифференциации между стадиями ПОУГ выбирался один параметр из каждого кластера с наибольшим абсолютным статистическим значением площади под ROC-кривой.

Поскольку целый ряд показателей (ГКК, объем глобальных потерь ГКК, систолическое и среднее перфузионное АД, толщина хориоидеи) зависели от длины переднезадней оси (ПЗО) глаза и возраста обследуемых, была проведена корректировка с учетом данных показателей на основе линейной регрессионной модели.

Для изучения взаимосвязи признаков был использован коэффициент корреляции Спирмена. Статистический анализ проводили с помощью статистического пакета SPSS версии 21 и библиотеки MASS и nlme языка R.

Результаты

Клиническая характеристика больных ПОУГ и лиц контрольной группы приведена в *табл. 1*.

Между исследуемыми группами отсутствовали существенные различия в отношении возраста, пола, рефракции и глазного перфузионного давления. Также не было различия в отношении ВГД между пациентами с начальной глаукомой и ПОУГ в продвинутых стадиях. ВГД при начальной глаукоме было значительно выше по сравнению с нормальными субъектами. Существенные различия были выявлены между исследуемыми группами по периметрическим индексам (MD и PSD) и всем другим параметрам, за исключением толщины роговицы и толщины хориоидеи в фовеа и перипапиллярной зоне.

Результаты ОКТ-А ДЗН, перипапиллярной и макулярной областей у пациентов с глаукомой и здоровых субъектов представлены в *табл. 2*. По сравнению с лицами контрольной группы (норма) в группе пациентов с начальной глаукомой отмечалась снижение относительной плотности капиллярной сети внутри ДЗН, а также в фовеальной, перипапиллярной и парафовеальной областях, особенно в нижней зоне макулярной области. В целом результаты продемонстрировали более существенные различия между здоровыми глазами и начальной глаукомой в макулярной области (*рис. 2*). Между тем при сравнении стадий ПОУГ была выявлена значительная разница в основном между плотностью капиллярной сети внутри ДЗН и в перипапиллярной области (*табл. 2, рис. 2*).

Анализируя результаты электрофизиологических исследований (ЭФИ), мы обнаружили различия в амплитуде компонентов P50, N95 при tПЭРГ и ssПЭРГ у пациентов с начальной глаукомой и здоровых субъектов. Амплитуда компонента P100 ПЗВП значительно различалась во всех исследуемых группах. Результаты ЭФИ приведены в *табл. 3*.

При начальной глаукоме были обнаружены корреляции между амплитудой P50 tПЭРГ и объемом фокальных потерь (ОФП) ГКК, а также между амплитудой P100 ПЗВП и ОФП (*рис. 3*).

С другой стороны, при развитой и далеко зашедшей глаукоме корреляция была выявлена между амплитудой P100 ПЗВП и плотностью сосудов в ДЗН и перипапиллярной сетчатке (*табл. 4*).

Параметры ОКТ-А полностью соответствовали показателям поля зрения (*рис. 4*) и толщине ГКК в нижнем полушарии (*рис. 5*).

При начальной глаукоме была обнаружена отрицательная корреляция между толщиной перипапиллярной хориоидеи и wVD Disc, а также относительной плотностью капилляров в поверхностном сосудистом сплетении в парафовеальной области — PP VD (*табл. 5*).

На основании полученных результатов были выявлены параметры, наиболее точно отличающие пациентов и здоровых лиц между собой. Для этого параметры с очень сильной корреляцией были объединены в кластеры. После этого для дифференциации начальной ПОУГ от контрольных глаз и между стадиями ПОУГ из каждого кластера был выбран один параметр с наибольшим значением площади под ROC-кривой. В результате для выявления глаукомы на ранней стадии было выбрано несколько параметров, которые представлены в *табл. 6*. Параметры с самым высоким значением площади под ROC-кривой для дифференциации начальной ПОУГ и развитой и далеко зашедшей ПОУГ приведены в *табл. 7*. Согласно этим данным, параметры ПЭРГ и плотность сосудов в фовеальной/парафовеальной области имели лучшую диагностическую точность для обнаружения глаукомы на ранней стадии,

Таблица 2. Результаты исследования плотности капиллярной сети у обследуемых больных глаукомой и в здоровом контроле

Table 2. Vessel density measurements of study participants

Переменные Variables	Здоровые глаза Normal eyes	AUC* p*	Начальная ПОУГ Early POAG	AUC* p**	Развитая и далеко зашедшая ПОУГ Moderate to advanced POAG
Данные сканирования ДЗН и перипапиллярной сетчатки (протокол сканирования ДЗН) / Disc scan					
wi Disc VD	55,8 (2,2)	0,740 (0,07) 0,016	52,9 (4,1)	0,895 (0,04) <0,001	43,1 (6,2)
Плотность капилляров внутри ДЗН (iD VD) / Inside Disc VD	50,2 (4,3)	0,756 (0,08) 0,009	45,3 (6,5)	0,841 (0,05) <0,001	37,7 (5,6)
Перипапиллярная плотность капилляров (PP VD) / Peripapillary VD	58,0 (2,8)	–	56,9 (4,9)	0,879 (0,05) <0,001	46,3 (7,4)
VD в носовом секторе / Nasal VD	56,9 (4,1)	–	54,8 (5,7)	0,861 (0,05) <0,001	46,5 (6,4)
Нижненокосовая VD / Inferonasal VD	55,8 (4,0)	0,683 (0,08) 0,008	57,6 (7,4)	0,878 (0,05) <0,001	45,0 (8,2)
Нижневисочная VD / Inferotemporal VD	60,5 (3,5)	–	59,8 (4,4)	0,936 (0,04) <0,001	44,4 (8,9)
Верхневисочная VD / Superotemporal VD	60,4 (3,6)	–	59,0 (4,8)	0,807 (0,08) <0,001	49,2 (10,0)
Верхненокосовая VD / Superonasal VD	55,6 (4,3)	–	54,7 (7,3)	0,778 (0,08) <0,001	44,8 (10,3)
Височная VD / Temporal VD	59,4 (4,2)	–	58,0 (6,9)	0,787 (0,07) <0,001	47,0 (11,8)
Данные сканирование макулы / Macula scan					
Полная плотность сосудов в макуле (wi Macula VD) в поверхностном сосудистом сплетении / wiVD Macula Superficial	50,7 (3,0)	0,800 (0,06) 0,001	45,9 (5,0)	0,679 (0,08) 0,017	42,2 (6,0)
Плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении фовеа (F VD) / Foveal VD superficial	36,4 (5,7)	0,689 (0,09) 0,02	32,1 (6,4)	–	30,8 (6,4)
Парафовеальная плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении (PF VD) / Parafoveal VD superficial	51,9 (5,2)	0,750 (0,08) 0,006	47,0 (5,5)	–	46,3 (5,2)
VD височный сектор / Temporal	52,4 (5,4)	0,742 (0,08) 0,007	47,2 (5,9)	–	46,1 (6,0)
VD верхний сектор / Superior	53,2 (5,2)	0,793 (0,07) 0,003	47,3 (5,3)	–	47,4 (5,4)
VD носовой сектор / Nasal	51,2 (5,9)	0,704 (0,09) 0,02	46,8 (6,4)	–	46,3 (6,2)
VD нижний сектор / Inferior	50,8 (6,1)	0,687 (0,09) 0,001	43,5 (6,5)	–	45,3 (5,8)
Полная плотность сосудов макулы (wi Macula VD) в глубоком (deep) сосудистом плексусе / wiVD Macula Deep	57,3 (4,1)	0,764 (0,07) 0,005	52,2 (6,9)	0,697 (0,07) 0,01	46,6 (8,5)
Фовеальная плотность сосудов (F VD) в глубоком (deep) сосудистом плексусе / Foveal VD Deep	35,4 (7,6)	–	32,5 (7,9)	0,720 (0,07) 0,004	26,3 (8,6)
Парафовеальная плотность сосудов (PF VD) в глубоком (deep) сосудистом плексусе / Parafoveal VD Deep	60,2 (3,7)	0,738 (0,07) 0,016	56,3 (5,4)	0,711 (0,08) 0,006	51,5 (6,9)
VD височный сектор в глубоком (deep) сосудистом плексусе / Temporal VD	60,0 (4,1)	0,696 (0,08) 0,046	55,8 (6,7)	0,771 (0,07) 0,001	49,2 (7,3)
VD верхний сектор в глубоком (deep) сосудистом плексусе / Superior VD	62,1 (4,0)	0,788 (0,06) 0,002	57,0 (5,1)	0,625 (0,08) 0,05	54,1 (6,7)
VD носовой сектор в глубоком (deep) сосудистом плексусе / Nasal VD	59,6 (4,9)	0,683 (0,09) 0,037	56,3 (5,9)	0,708 (0,09) 0,006	50,7 (8,7)
VD нижний сектор в глубоком (deep) сосудистом плексусе / Inferior VD	59,3 (4,6)	–	56,0 (6,6)	0,661 (0,07) 0,025	52,0 (7,3)

Примечания: приведены средние значения и стандартное отклонение (в скобках), площадь под ROC-кривой по кластерам (AUC*) и U-критерий Манна - Уитни по кластерам с использованием метода Роснер - Глинн - Ли; * – р между здоровыми глазами (контрольная группа) и начальной ПОУГ; ** – р между группами ПОУГ; ПС (VD) – плотность сосудов, или капиллярной сети (%) представляет собой отношение площади сосудов на исследуемом участке к площади исследования; wiVD Disc – плотность сосудов анфас в полном изображении (протокол сканирования ДЗН), wiVD Macula – плотность сосудов анфас в полном изображении (протокол сканирования макулы).

Note: The table shows the mean values and standard deviation (in parentheses), clustered Area under ROC-curve (AUC*) and clustered Wilcoxon rank sum test using Rosner-Glynn-Lee method; *p – between the healthy eyes (control group) and early POAG; **p – between the POAG groups. VD – vessel density (%) is the ratio of the area of the vessels in the test spot to the area of the test. wiVD Disc – whole en face image vessel density (disc scan), wiVD Macula – whole en face image vessel density (macula scan).

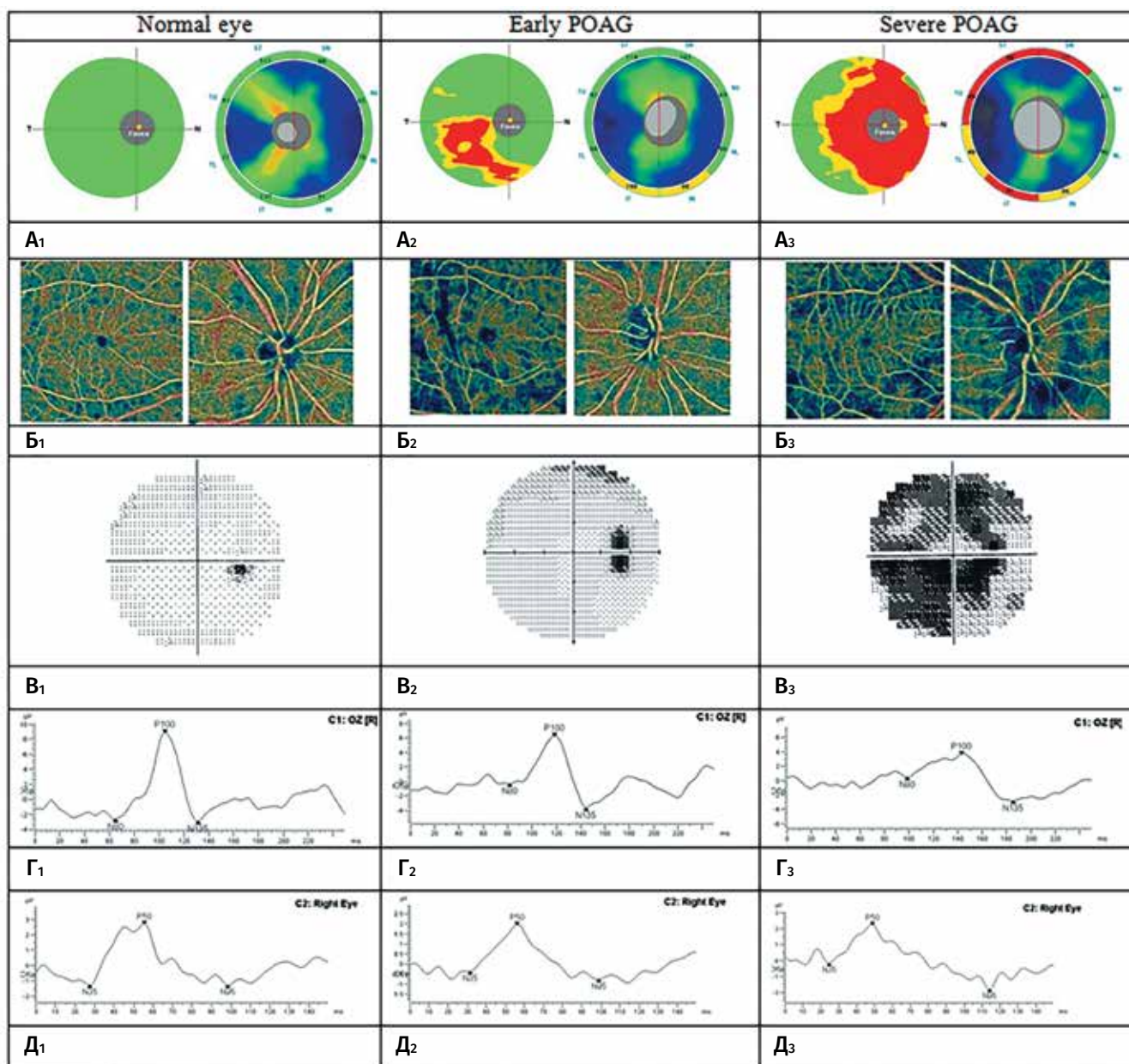


Рис. 2. Клинические примеры контрольных глаз (А₁-Д₁), ранней глаукомы и тяжелой глаукомы: А — карта ГКК и карта толщины СНВС; Б — плотность микроциркуляторного русла; В — результаты поля зрения САП, демонстрирующие соответствующие дефекты поля зрения; Г — протоколы ПЗВП; Д — протоколы ПЭРГ

Fig. 2. Clinical examples of the normal controls (A₁-D₁), early glaucoma (A₂-D₂), and advanced glaucoma (A₃-D₃): А — GCC map and RNFL thickness map, Б — vessel density, В — SAP visual field results showing corresponding visual field defects, Г — PVEP-protocols, and Д — PERG-protocols.

в то время как плотность сосудов в нижневисочной перипапиллярной сетчатке и объем фокальных потерь ГКК имели наибольшую диагностическую ценность для отличия начальной глаукомы от глаукомы в развитой и далеко зашедшей стадиях (табл. 7).

На рис. 2Б показано снижение плотности микроциркуляторного русла как в перипапиллярной зоне, так и в фовеальной и перифовеальной зонах (значение w_i Disc VD снижено с 54,25% (нормальный

глаз) до 52,26% (начальная глаукома) и до 42,17% (далеко зашедшая глаукома); значение w_i Macula VD поверхностно снижено с 52,56% (нормальный глаз) до 41,95% (начальная глаукома) и до 41,29% (далеко зашедшая глаукома). На рис. 2Г показано ступенчатое уменьшение амплитуды и латентности компонента P100 ПЗВП, а на рис. 2Д — уменьшение амплитуды и латентности компонента N95 ПЭРГ при глаукоме по сравнению с нормальным глазом.

Таблица 3. Электрофизиологические параметры в исследуемых группах
 Table 3. Electrophysiological parameters in the studied groups

Параметр <i>Parameter</i>	Здоровые глаза <i>Normal eyes</i>	AUC* <i>p*</i>	Начальная глаукома <i>Early glaucoma</i>	AUC** <i>p**</i>	Развитая и далеко зашедшая глаукома <i>Moderate to Severe POAG</i>
Амплитуда компонента P100 ПЗВП 0,3°, мкВ <i>Amplitude of P100 component of PVEP 0,3°, μV</i>	15,8 (3,8)	–	11,9 (6,4)	0,713 (0,09) 0,01	7,8 (4,6)
Амплитуда компонента P100 ПЗВП 1°, мкВ <i>Amplitude of P100 component of PVEP 1°, μV</i>	16,3 (3,1)	0,835 (0,08) 0,01	11,2 (6,1)	0,733 (0,09) 0,004	7,1 (3,5)
Амплитуда компонента P50 тПЭРГ, 1°, мкВ <i>Amplitude of P50 component of tPERG, 1°, μV</i>	5,7 (1,5)	0,930 (0,05) 0,002	2,8 (1,6)	–	2,7 (1,7)
Амплитуда компонента N95 тПЭРГ, 1°, мкВ <i>Amplitude of N95 component of tPERG, 1°, μV</i>	7,0 (1,8)	0,893 (0,06) 0,002	3,7 (1,8)	–	3,4 (2,2)
Амплитуда компонента P1 ssПЭРГ, мкВ <i>Amplitude of P1 component of ssPERG, μV</i>	3,0 (0,6)	0,915 (0,05) 0,003	1,7 (0,7)	–	1,5 (0,8)

Примечания: приведены средние значения и стандартное отклонение (в скобках), площадь под ROC-кривой по кластерам (AUC*) и U-критерий Манна - Уитни по кластерам с использованием метода Роснер - Глинн - Ли;

* — p между здоровыми глазами (контрольная группа) и начальной ПОУГ;

** — p между группами ПОУГ.

Все аббревиатуры содержатся в списке сокращений.

Note: The table shows the mean values and standard deviation (in parentheses), clustered Area under ROC-curve (AUC*) and clustered Wilcoxon rank sum test using Rosner-Glynn-Lee method;

* — p between the healthy eyes (control group) and early POAG;

** — p between the POAG groups.

All abbreviations are given in the list of abbreviations.

Обсуждение

Настоящее исследование посвящено сравнению диагностических возможностей циркуляторных, структурных и функциональных параметров в раннем выявлении глаукомы и ее мониторинге. Было установлено, что для ранней диагностики глаукомы результаты ЭФИ наряду с микроциркуляторными параметрами сетчатки, измеренными методом ОКТ-А, играют более важную роль, чем структурные переменные, определяемые методом ОКТ.

Согласно данным литературы, ПЭРГ обладает самой высокой специфичностью и чувствительностью при глаукоме среди всех методов функциональной диагностики [24-26, 29, 34-39].

Результаты настоящего исследования показали, что амплитуда волны N95 ПЭРГ была значительно ниже при начальной глаукоме по сравнению со здоровыми глазами, что согласуется с данными других

авторов о снижении амплитуды ПЭРГ при глаукоме без значительного изменения ее латентности [25–28]. Компонент р50 тПЭРГ используется для оценки функционального состояния средних слоев макулярной области, а компонент N95 — для ГКС. Стоит отметить, что изменения ПЭРГ при глаукоме могут наблюдаться до появления аномалий в ДЗН и перипапиллярной сетчатке. Таким образом, ПЭРГ позволяет с достаточно высокой чувствительностью (до 75%) [40, 41] выявить переход офтальмогипертензии в глаукому за несколько лет до клинических проявлений заболевания. Согласно литературным данным, ПЭРГ устойчивого состояния (ssПЭРГ) обладает большей чувствительностью к дисфункции ганглиозных клеток, чем другие функциональные исследования [42–43]. Было выявлено, что изменения амплитуды ssПЭРГ

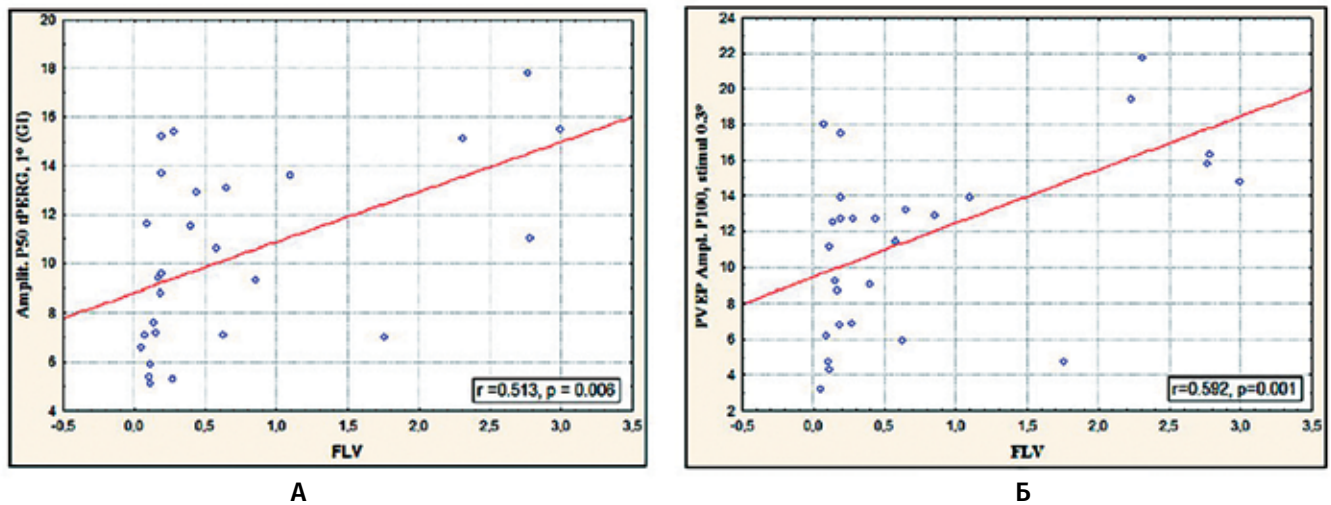


Рис. 3. Корреляции между электрофизиологическими данными и объемом фокальных потерь ГКК: А — амплитуда P50 tПЭРГ; Б — амплитуда P100 ПЗВП при начальной ПОУГ

Figure 3. Correlations between the electrophysiological data and Focal Loss Volume of GCC: А — amplitude P50 tPERG; Б — amplitude P100 PVEP in early POAG

Таблица 4. Корреляции между электрофизиологическими данными и параметрами ОКТ-А при развитой и далеко зашедшей ПОУГ

Table 4. Correlations between the electrophysiological data and OCTA parameters in moderate to advanced POAG

Переменные Variables	Амплитуда P50 tПЭРГ, 1°, мкВ Amplit. P50 tPERG, 1°, μV	Амплитуда P100 ПЗВП, 0,3°, мкВ PVEP Ampl. P100, stimul 0,3°, μV	Амплитуда P100 ПЗВП, 1°, мкВ PVEP Ampl. P100, stimul 1°, μV
Полная плотность капиллярной сети в ДЗН wi Disc VD	—	$r=0,714$; $p=0,02$	$r=0,521$; $p=0,067$
Перипапиллярная плотность сосудов Avg. peripapillary VD	—	$r=0,63$; $p=0,013$	—
VD в точке 2 (3) протокола в виде решетки при сканировании макулы Macula Grid-Based 2 (3)	$r=0,689$; $p=0,03$	—	—
VD в точке 1(1)t скана по протоколу в виде решетки при сканировании ДЗН Disc Grid-Based 1(1)t	—	$r=0,564$; $p=0,028$	$r=0,547$; $p=0,053$
VD в точке 1(3)t скана протокола в виде решетки при сканировании ДЗН Disc Grid-Based 1(3)t	—	$r=0,584$; $p=0,052$	$r=0,559$; $p=0,054$

Примечание: r — коэффициент корреляции Спирмена. Все аббревиатуры содержатся в списке сокращений.

указывают на адаптивные изменения, отражающие нейронную активность внутренней сетчатки. Таким образом, амплитуда ssПЭРГ является более информативным показателем при ранней диагностике глаукомы по сравнению со стандартной ПЭРГ [44]. Это подтверждается нашими данными, так как амплитуда компонента P1 ssПЭРГ вошла в число параметров, обладающих наиболее высокой

диагностической ценностью для раннего выявления заболевания (табл. 6).

Сравнив диагностическую ценность структурных показателей и данных ПЭРГ, Бауд с соавт. пришли к выводу, что ПЭРГ является более чувствительным методом диагностики глаукомы, чем ОКТ, а функциональные изменения, зарегистрированные при ПЭРГ, опережали изменения тех структурных

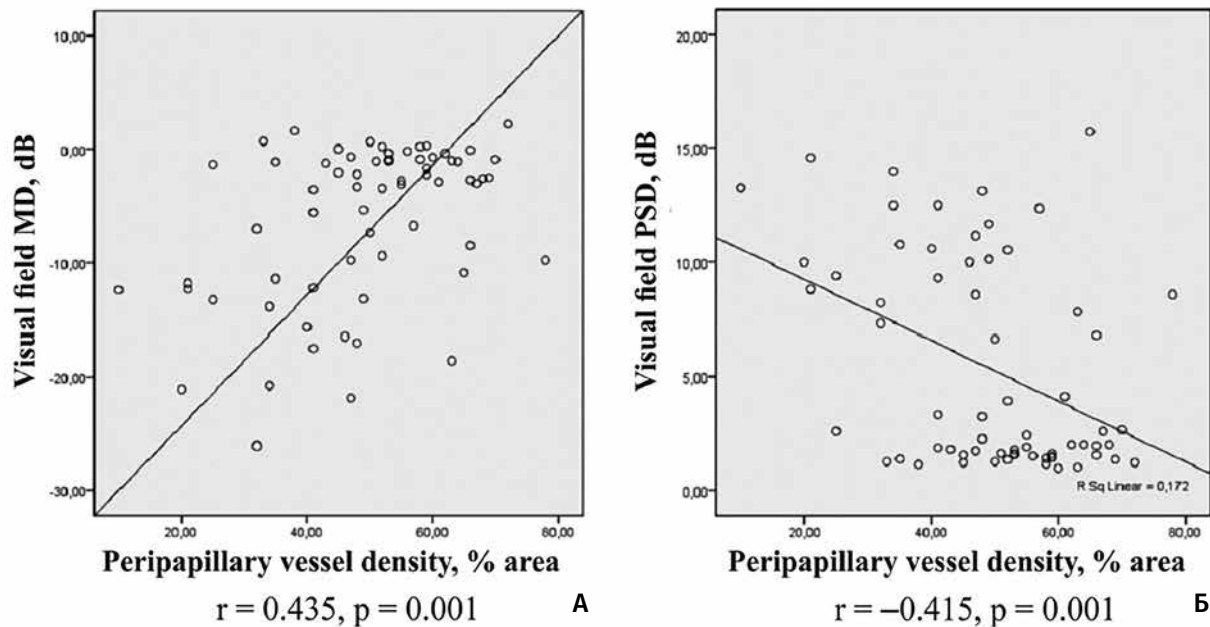


Рис. 4. Корреляции между средней перипапиллярной плотностью сосудов и индексами поля зрения: А — среднее отклонение (MD); Б — стандартное отклонение паттерна (PSD) при начальной глаукоме

Fig. 4. Correlations between the average peripapillary VD and visual field indexes: А — mean deviation (MD); Б — pattern standard deviation (PSD) in early glaucoma

параметров, которые на сегодняшний день признаны наиболее важными показателями для спектральной ОКТ (SD-ОКТ) при глаукоме. Согласно литературным данным, ПЭРГ позволяет идентифицировать глаза с риском развития глаукомы до появления первых признаков изменений на SD-ОКТ [24, 44–45]. По этой причине мы включили ПЭРГ в наше исследование и подтвердили ее преимущество перед морфометрическими параметрами, измеренными с помощью SD-ОКТ, при раннем выявлении глаукомы (табл. 6). Кроме того, обнаруженная в настоящем исследовании высокая корреляция между амплитудой Р50 тПЭРГ и объемом фокальных потерь ГКК отражает дисфункцию ганглиозных клеток при начальной стадии заболевания. Это, кроме того, подтвердилось выраженной связью между амплитудой Р100 ПЗВП и объемом фокальных потерь ГКК (рис. 3).

Согласно литературным данным, ЗВП на реверсный паттерна на 1° и $0,3^\circ$ также очень чувствительны к ранней дисфункции ганглиозных клеток при глаукоме. В литературе подчеркивалось, что Р100 ЗВП может указывать на развитие признаков глаукомы ещё до гибели ГКС [29, 46].

Перипапиллярные верхневисочная 1(1)t и нижневисочная 1(3)t области маркируются в соответствии с рис. 1Б, а макулярная нижняя область маркируется 2(3) в соответствии с рис. 1Г.

Согласно полученным результатам, сравниваемые группы различались в основном по амплитуде Р100 ПЗВП в отношении малых и больших паттернов. Эти данные согласуются с результатами

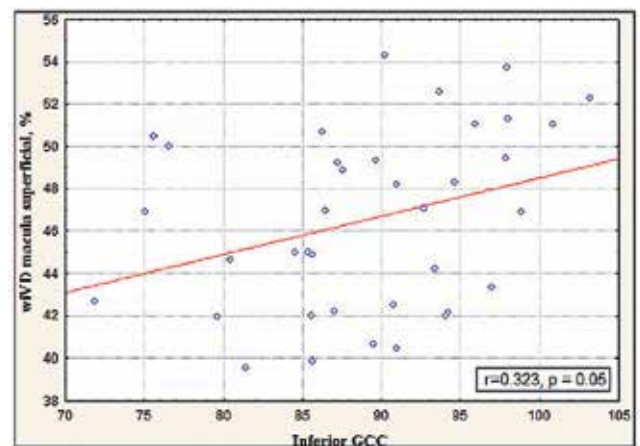


Рис. 5. Корреляция между полной плотностью сосудов в поверхностном макулярном плексусе и толщиной ГКК в нижнем полушарии

Fig. 5. Correlation between the vessel density in the superficial retinal plexus of macula and the GCC thickness in the inferior hemisphere

других авторов [30, 31]. Следует отметить, что исследования ЗВП при глаукоме носят весьма ограниченный характер, особенно мало информации о связи параметров ЗВП с показателями глазного кровотока. Согласно Мокбелу и Ганему [12], снижение кровотока в центральной артерии сетчатки и глазной артерии является важным показателем нарушения кровоснабжения и функционирования зрительного нерва при глаукоме, что отражается в уменьшении амплитуды Р100 ПЗВП и совпадает с нашими предыдущими выводами [7].

Таблица 5. Корреляции между данными ОКТА и толщиной хориоидеи при начальной глаукоме
 Table 5. Correlations between the OCTA data and the choroidal thickness in early glaucoma

Переменные Variables	Полная плотность сосудов в ДЗН wi Disc VD	Плотность сосудов в парафовеа в поверхностном сплетении VD Superficial Parafovea	Полная плотность сосудов в макуле в поверхностном сплетении wi MaculaVD	Плотность сосудов в нижнем парафовеальном поверхностном сплетении (протокол на основе решетки) Grid-Based VD Superficial in inferior	Толщина сетчатки от ВПМ до ВПС в нижнем полушарии OCT thickness ILM-IPL inferior hemisphere
Толщина перипапиллярной хориоидеи CT peripapillary	r=-0,445 p=0,01	r=-0,102 p=0,43	r=-0,150 p=0,132	r=-0,22 p=0,045	r=-0,124 p=0,23
Толщина фовеальной хориоидеи CT in fovea	r=0,05 p=0,546	r=-0,642 p=0,009	r=-0,651 p=0,005	r=-0,245 p=0,29	r=-0,344 p=0,65

Примечание: все значительные корреляции указаны жирным шрифтом. Все аббревиатуры содержатся в списке сокращений.
Note: All significant correlations are given in bold. All abbreviations are given in the list of abbreviations.

Таблица 6. Диагностическая значимость исследуемых клинических параметров
 в дифференцировании начальной глаукомы от здоровых глаз
 Table 6. Diagnostic ability of studied clinical parameters in differentiating early POAG
 from healthy eyes

Параметр Parameter	Нормальные субъекты Normal Subjects	AUC* p*	Начальная ПОУГ Early POAG
Амплитуда P50 компонент tПЭРГ, 1°, мкВ Amplitude of P50 component of tPERG, 1°	5,7 (1,5)	0,930 (0,05) 0,002	2,8 (1,6)
Амплитуда P1 компонент ssПЭРГ Amplitude of P1 component of ssPERG	3,0 (0,6)	0,915 (0,05) 0,003	1,7 (0,7)
Амплитуда P100 компонент ПЗВП, 1°, мкВ Amplitude of P100 component of PVEP, 1°	16,3 (3,1)	0,835 (0,08) 0,013	11,2 (6,1)
wi Macula VD в поверхностном сплетении wiVD macula Superficial	50,7 (3,0)	0,800 (0,06) 0,001	45,9 (5,0)
wi Disc VD	55,8 (2,2)	0,740 (0,07) 0,016	52,9 (4,1)
ГКК GCC	97,2 (10,9)	0,739 (0,09) 0,016	88,2 (10,1)

Примечание: AUC — площадь под кривой операционных характеристик приёмника.
Note: AUC — area under receiver operating characteristic curve.

Данные, полученные при оценке ЭФИ в настоящем исследовании, подтверждают предположение о дисфункции ГКС на ранних этапах заболевания. Известно, что для получения нормального ответа ПЭРГ необходима полная сохранность внутренних слоев сетчатки [29, 41, 47–49]. ПЭРГ может играть роль в качестве прямого и объективного показателя функции ГКС и их волокон, а снижение амплитуды P50 до N95 ПЭРГ характеризует их дисфункцию [24, 37, 40–44, 47]. Париси с соавт. [29] установили, что

ПЭРГ/ЗВП позволяют выявить в большом проценте случаев имеющиеся нарушения внутренних слоев сетчатки у лиц с офтальмогипертензией, несмотря на нормальную морфологию диска зрительного нерва и сохраненные поля зрения. По данным этих авторов, амплитуда P50-N95 ПЭРГ и латентность P100 ЗВП имеют наибольшую чувствительность/специфичность при раннем выявлении заболевания. Как при ПОУГ, так и при офтальмогипертензией были описаны увеличение латентности P50 ПЭРГ

Таблица 7. Диагностическая значимость клинических параметров в дифференцировании начальной глаукомы от развитой и далеко зашедшей глаукомы

Table 7. Diagnostic ability of studied clinical parameters in differentiating early glaucoma from moderate to advanced glaucoma

Параметр Parameter	Начальная ПОУГ Early POAG	AUC** p**	Развитая и далеко зашедшая ПОУГ Moderate to advanced POAG
Плотность капиллярной сети в нижне-височной перипапиллярной сетчатке Inferotemporal Peripapillary VD	59,8 (4,4)	0,936 (0,04) <0,001	44,4 (8,9)
Объем фокальных потерь ГКС	1,1 (1,7)	0,923 (0,03) <0,001	9,4 (4,2)

Примечание: AUC — площадь под ROC-кривой.

Note: AUC — area under receiver operating characteristic curve.

и снижение амплитуды P50 и N95. Однако удлинение латентности компонента P50 невозможно объяснить исключительно дисфункцией ГКС из-за вклада преганглионарных элементов в генезис компонента P50 [29, 47]. Это мнение согласуется с экспериментальными исследованиями на животных моделях глаукомы, где дегенерация ГКС и фармакологическая блокада их функции сопровождаются снижением амплитуды ПЭРГ с участием комплекса oP50-N95 [48] и подтверждаются в дальнейших исследованиях, показывающих, что N95 отражает пиковую активность ГКС, а P50 — активность, не связанную с пиками [49].

В то же время данные, полученные Parisi с соавт. [29], подтверждают гипотезу о том, что дисфункция ГКС, предшествующая их гибели, может быть отражена в результатах ПЭРГ, тогда как световая чувствительность, исследуемая САП, все еще остается неизменной.

Чтобы лучше понять природу дисфункции ГКС и их аксонов, обнаруженных путем ЭФИ, мы использовали ОКТ-А для изучения микрососудистого русла как в макуле, так и в ДЗН и перипапиллярной сетчатке. Наши результаты выявили сильную связь между амплитудой P100 ПЗВП и плотностью сосудов ДЗН и перипапиллярной сетчатки, с одной стороны, и корреляцию между плотностью сосудов в поверхностном макулярном плексусе и толщиной ГКС в нижней гемисфере, с другой стороны. На основании этих данных можно предположить, что дисфункция ганглиозных клеток может быть связана с уменьшением кровоснабжения сетчатки. Наши результаты согласуются с данными исследования Сюй, который показал, что плотность капиллярной сети в макуле сильно коррелирует с ее толщиной в нижней гемисфере при ее повреждении [50]. Это указывает на взаимосвязь между структурными повреждениями нижних отделов макулярной области и снижением в ней микроциркуляции при глаукоме.

Наше предыдущее исследование показало, что при начальной глаукоме имеется снижение кровотока в ретробульбарных сосудах (в глазной артерии, центральной артерии сетчатки и коротких задних коротких ресничных артериях), что коррелировало с толщиной сетчатки в нижней гемисфере [51], причем именно в этом отделе толщина сетчатки была достоверно снижена при начальной глаукоме по сравнению с нормой [18].

Снижение микроциркуляции в ДЗН при глаукоме по сравнению со здоровыми глазами было отмечено разными авторами. Ванг с соавт. выявили снижение показателей кровотока как в ДЗН, так и в перипапиллярной сетчатке, особенно ее нижневисочном секторе [15]. Чичара с соавт. подчеркивают приоритет исследования капиллярной сети в перипапиллярной сетчатке для выявления глаукомы с повышенным ВГД [52] над другими показателями ОКТ-А. К аналогичному выводу пришли Лю с соавт. [16]. По мнению исследователей, данный параметр имел высокую диагностическую ценность для раннего выявления глаукомы. В некоторых других исследованиях сообщалось, что с помощью количественного анализа ОКТ-А можно дифференцировать глаукому от нормальных глаз путем оценки всей перипапиллярной сосудистой сети: от внутренней пограничной мембраны (ВПМ) до мембраны Бруха [19]. Согласно Ярмохаммади с соавт., снижение микроциркуляции в ДЗН и перипапиллярной сетчатке коррелировало с дефектами поля зрения независимо от структурных потерь и имело высокую диагностическую ценность в раннем выявлении заболевания (площадь под ROC-кривой: 0,94) [20].

Стоит отметить, что во всех этих исследованиях авторы уделяли внимание исключительно кровоснабжению ДЗН и перипапиллярной сетчатки. Между тем в литературе подчеркивается, что макула потребляет больше кислорода на единицу массы, чем любая другая ткань, и, вероятно, более подвержена

гипоксическим и ишемическим повреждениям [53]. Учитывая, что большинство ГКС находятся во внутренних слоях сетчатки, полностью снабженных кислородом и питательными веществами из поверхностного капиллярного плексуса сетчатки, очевидно, что внутренний слой сетчатки, особенно ГКС, является сверхчувствительным к микроциркуляторным нарушениям. В нашем предыдущем исследовании мы сообщали о значительном снижении плотности капиллярной сети в макуле на ранних этапах глаукомного процесса по сравнению с нормальными глазами [18]. Эти результаты согласуются с теми, что были получены Сюй и [54] и Такусагава с соавт. [54], которые также продемонстрировали раннее уменьшение плотности сосудов в поверхностном плексусе макулы по данным ОКТ-А.

В то же время некоторые авторы отмечают более раннее нарушение микроциркуляции при глаукоме не в макуле, а в ДЗН и перипапиллярной сетчатке. Согласно Рао с соавт., наивысшей диагностической способностью по дифференцированию глаукомы от нормы обладали такие параметры, как полная плотность капиллярной сети в ДЗН (площадь под ROC-кривой 0,90) и перипапиллярной сетчатке в нижневисочном секторе (площадь под ROC-кривой 0,89) [55]. Несовпадение данных литературы может быть обусловлено различной степенью глаукомного поражения у пациентов, включенных в то или иное исследование. Так, в работе Рао с соавт. в когорте больных глаукомой MD составило -6,3 дБ (по сравнению с -1,94 дБ у больных с начальной глаукомой в настоящей работе). Кроме того, в отличие от дизайна нашего исследования, Рао с соавт. оценивали только ВГД до лечения. Они обнаружили, что показатели ВГД перед лечением были в значительной степени связаны с площадью под ROC-кривой плотности сосудов внутри ДЗН, но не с показателями микроциркуляции в перипапиллярной или парафовеальной сетчатке. По мнению Рао, для ранней диагностики глаукомы чем выше исходное ВГД, тем более информативна плотность капиллярной сети в ДЗН. Это может означать, что сосудистые механизмы, влияющие на патогенез глаукомы, зависят от ВГД. С другой стороны, авторы предположили, что уменьшение плотности сосудов в макулярных и перипапиллярных сосудах сетчатки при глаукоме не зависит от показателей ВГД, при которых развивается глаукома. Согласно Холлоу, высокие показатели ВГД могут приводить к нарушению кровотока в мелких сосудах ДЗН и перипапиллярного СНВС, таким образом снижая перипапиллярную гемоперфузию [56]. В отличие от вышеуказанного исследования, Скрипсема с соавт. не выявили никакой связи между плотностью сосудов в ДЗН и перипапиллярной сетчатке и ВГД [57]. Мы также не смогли обнаружить какую-либо связь между ВГД и параметрами ОКТ-А ни в одной из исследуемых областей: ни в ДЗН и перипапиллярной сетчатке, ни в макуле, хотя все исследования проводились в условиях отмены

местных гипотензивных капель за три недели до ОКТ-А. Такие же результаты были получены в нашем предыдущем исследовании [51]. Это говорит о том, что плотность капиллярного русла при глаукоме снижается как в макуле, так и в перипапиллярной сетчатке, и это может быть ВГД-независимым феноменом. Для того чтобы это проверить и установить, какой именно уровень ВГД может повреждать микроциркуляторное русло сетчатки, необходимо проведение дополнительных исследований.

В настоящей работе мы выявили снижение амплитуды ПЭРГ и плотности сосудистого русла во внутренних слоях макулы в обоих сосудистых плексусах на ранних этапах глаукомного процесса. Кроме того, оказалось, что данные маркеры приоритетны в ранней диагностике глаукомы по сравнению с плотностью капиллярной сети в ДЗН и перипапиллярной сетчатке (табл. 6). В отличие от начальной глаукомы, в продвинутые стадии заболевания на первый план выходили плотность капиллярной сети в перипапиллярной сетчатке, особенно в ее нижневисочном секторе (табл. 7).

Плотность сосудов в макуле обладала самой высокой диагностической способностью по сравнению с теми наиболее важными структурными параметрами, которые до сих пор считались приоритетными в ранней диагностике глаукомы (толщина СНВС, ГКК и его характеристики). Так, в настоящем исследовании диагностическая ценность СНВС была существенно ниже, чем у микроциркуляторных параметров, а площадь под ROC-кривой (0,69, доверительный интервал (ДИ) 0,58–0,82) для СНВС была ниже площади под ROC-кривой для толщины ГКК (0,74, ДИ 0,6–0,86), причем оба параметра сильно коррелировали друг с другом, что заставило нас отнести их к одному и тому же кластеру диагностических маркеров в статистическом анализе. Между тем во многих исследованиях сообщалось, что толщина СНВС в нижнем квадранте служит наиболее очевидным маркером для ранней диагностики глаукомы [3, 58] наравне с толщиной макулы в нижней гемисфере.

На основании полученных выводов мы предполагаем, что недостаточное кровоснабжение сетчатки может приводить к снижению зрительных функций и структурным потерям уже на ранних этапах глаукомного процесса. Это предположение согласуется с данными других авторов об уязвимости нижней и височной областей перипапиллярной сетчатки в развитии глаукомного повреждения [58, 59] и указаниями на то, что выпадения микроциркуляторного русла сетчатки и структурные повреждения чаще развиваются в ее нижних отделах.

При сравнении групп пациентов с разными стадиями заболевания плотность сосудов в нижней перипапиллярной сетчатке была наиболее важным маркером, который наряду с объемом фокальных потерь ГКК позволил дифференцировать начальную глаукому от ее более продвинутых стадий.

По данным Рао и соавт., при сравнении пациентов с глаукомой (среднее MD –6,5 дБ) со здоровыми субъектами диагностическая ценность микроциркуляторных показателей в ДЗН, перипапиллярной сетчатке и макулярной области при ПОУГ значительно уступала морфометрическим параметрам: толщине СНВС и ГКК [55]. Мы полагаем, что диагностическая ценность микроциркуляторных показателей по сравнению с морфометрическими во многом зависит от стадии глаукомы: она может быть более выраженной на ранних этапах заболевания, чем в его продвинутой стадии.

Одним из результатов настоящего исследования является отрицательное соответствие между толщиной перипапиллярной хориоидеи и плотностью сосудов в ДЗН и перипапиллярной сетчатке, с одной стороны, и между толщиной хориоидеи в фовеа и плотностью сосудов в макуле, с другой стороны. Ранее мы обнаружили увеличение толщины хориоидеи в препериметрическую стадию заболевания по сравнению со здоровыми субъектами [4]. Остается неясным вопрос, связано ли это с компенсаторным механизмом, приводящим к усилению хориоидального кровотока или с повышением давления в глазных венах. Какие именно факторы влияют на толщину хориоидеи и как это связано с изменением микроциркуляции в сетчатке, предстоит выяснить в дальнейших исследованиях.

Согласно результатам настоящей работы, можно предположить, что потеря капилляров во внутренних слоях сетчатки является причиной вовлечения макулы и перипапиллярной сетчатки в патологический процесс в самом начале заболевания. Это подтверждается тем фактом, что при начальной глаукоме плотность капиллярного русла перипапиллярной сетчатки коррелировала с периметрическими показателями (рис. 4). Недавно мы обнаружили, что на этой стадии заболевания более высокий индекс резистентности глазной артерии был связан с меньшей плотностью сосудов в фовеа и парафовеа в поверхностном плексусе. Кроме того, плотность капиллярной сети в фовеа и парафовеа отрицательно коррелирует с конечной диастолической скоростью кровотока в задней короткой цилиарной артерии [51]. В здоровых глазах наблюдалась обратная корреляция между глазным перфузионным давлением и плотностью сосудов в поверхностном плексусе макулы, хотя другие авторы не обнаружили связи между показателями артериального давления и плотностью сосудов сетчатки [55]. Мы объясняем это ауторегуляцией глазного кровотока, которая присутствует в норме и может все еще сохраняться в самом начале заболевания при определенном уровне ВГД. Ранее было показано, что уменьшение микроциркуляции в сетчатке может происходить как ауторегуляторный ответ при гипероксии [60]. Можно предположить, что значительный приток крови к сетчатке из-за более высокого кровотока в глазной артерии вызывает сужение мелких

капилляров сетчатки и как следствие — уменьшение скорости кровотока в сосудистых плексусах сетчатки. В результате некоторые из этих сосудов не визуализируются алгоритмом SSADA.

Настоящее исследование имеет несколько ограничений, которые следует учитывать при интерпретации результатов. В работу не включены пациенты с препериметрической стадией глаукомы, а потому непонятно, какие функциональные, структурные или циркуляторные параметры наиболее важны для выявления этой стадии заболевания. Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо обследование больных с нормальными полями зрения. Тем не менее на данный момент САП является стандартным методом для выявления и мониторинга функционального повреждения при глаукоме. Целью настоящего исследования было сравнение диагностических возможностей функциональных, структурных и циркуляторных параметров при начальной глаукоме в сравнительном аспекте с продвинутыми стадиями заболевания.

В этом исследовании мы не смогли продемонстрировать какую-либо связь между исследуемыми параметрами в здоровых глазах из-за ограниченного числа данных. Кроме того, модели статистического анализа со смешанным эффектом сократили количество значимых корреляций между параметрами также и для групп пациентов с глаукомой.

Поскольку наше исследование не является проспективным, то не представляется возможным оценить изменения у каждого субъекта с течением времени. Следовательно, мы не можем сделать вывод о том, являются ли изменения микроциркуляторного русла ДЗН, макулярной и перипапиллярной областей причиной или следствием дегенеративного глаукомного процесса.

В настоящей работе участвовали пациенты с ПОУГ с умеренно повышенным ВГД. Действительно, показатели ВГД после периода вымывания глазных капель были довольно низкими согласно табл. 1. Однако у всех пациентов в анамнезе наблюдалось повышение ВГД > 21 мм рт.ст., следовательно, это не были больные с глаукомой нормального давления. С другой стороны, результаты ПЭРГ зависят от уровня ВГД [61-65]. В то же время не все авторы разделяют это мнение [66], допуская возможное влияние ВГД на амплитуду ПЭРГ только при начальной глаукоме [62] или при колебаниях ВГД [67].

Наконец, был сделан вывод о том, что амплитуда ПЭРГ у субъектов, получавших лечение, может не совсем точно отражать истинное состояние заболевания, поскольку вызванное снижение ВГД может приводить к сопутствующему увеличению амплитуды [68]. Мы считаем, что это является сильной стороной нашего исследования, так как все местные гипотензивные препараты были отменены до начала обследования. Мы полагаем, что данный вид лечения может влиять как на результаты ПЭРГ,

так и на показатели плотности сосудов, измеренные методом ОКТ-А, и давать неверную информацию о роли ОКТ-А и ПЭРГ в диагностике глаукомы. Еще одним преимуществом нашего исследования является впервые выявленная связь между плотностью капиллярной сети сетчатки и функцией ГКС и их аксонов, оцениваемой с помощью ЭФИ на разных стадиях глаукомы. Применение ОКТ-А, особенно алгоритма на основе решетки, позволили нам оценить фокальное соответствие между циркуляторными повреждениями, структурными изменениями и функциональными потерями.

Заключение

Полученные результаты показывают важность измерения параметров микроциркуляции в макулярной зоне наряду с ПЭРГ и ПЗВП для ранней диагностики глаукомы. Плотность сосудов в нижневисочном секторе перипапиллярной сетчатки и объем фокальных потерь ГКС являются важными показателями для мониторинга заболевания. Включение ОКТ-А, ПЭРГ и ПЗВП в диагностику глаукомы может способствовать раннему выявлению и мониторингу заболевания.

Список сокращений

АД — артериальное давление
ВГД — внутриглазное давление
ВГМ — внутренняя пограничная мембрана
ВПС — внутренний плексиформный слой
ГКС — ганглиозный комплекс сетчатки
ГКС — ганглиозные клетки сетчатки
ГПП — глазное перфузионное давление
ДЗН — диск зрительного нерва
ДИ — доверительный интервал
ЗВП — зрительные вызванные потенциалы
ОГП — объем глобальных потерь ГКС
ОКТ — оптическая когерентная томография
ОКТ-А — оптическая когерентная томография с функцией ангиографии
ОФП — объем фокальных потерь ГКС
ПЗВП — паттерн-зрительные вызванные потенциалы
ПОУГ — первичная открытоугольная глаукома
ПЭРГ — паттерн-электроретинография
РППС — радиальное перипапиллярное сосудистое сплетение
РПЭ — ретинальный пигментный эпителий
САП — стандартная автоматизированная периметрия

СГПД — среднее глазное перфузионное давление
CHBC — слой нервных волокон сетчатки
СОКТ — спектральная оптическая когерентная томография
ССАДА (SSADA) — декорреляционная ангиография с разделением спектра
ТХ — толщина хориоидеи
ЭФИ — электрофизиологические исследования
AUC — площадь под ROC-кривой
MD — среднее отклонение
PSD — паттерн-стандартное отклонение
SITA — Swedish Interactive Threshold Algorithm — программа исследования в САП
ssПЭРГ (ssPERG) — ПЭРГ устойчивого состояния
tПЭРГ (tPERG) — G-транзиентная ПЭРГ
VD — vessel density, плотность сосудистой (капиллярной) сети
wi Disc VD — полная относительная плотность сосудов, усредненная по области внутри ДЗН и перипапиллярной зоне
wi Macula VD — полная относительная плотность капилляров для макулярной зоны, или средняя по фовеа и парафовеа относительная плотность капилляров

Литература / References

- Hood D.C., Anderson S.C., Wall M., Kardon R.H., Raza A.S. A test of a linear model of glaucomatous structure-function loss reveals sources of variability in retinal nerve fiber and visual field measurement. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50:4254-4255. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-2697>
- Ojima T., Tanabe T., Hangai M., Yu.S., Morishita S., Yoshimura N. Measurement of retinal nerve fiber layer thickness and macular volume for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Japan J Ophthalmol.* 2007; 51:197-203. <https://doi.org/10.1007/s10384-006-0433-y>
- Nakatani Y., Higashide T., Ohkubo S., Hisashi T.H., Sugiyama K. Evaluation of macular thickness and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness for detection of early glaucoma using spectral domain optical coherence tomography. *Glaucoma.* 2011; 20:252-259. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e3181e079ed>
- Kuryshva N.I., Parshunina O.A., Shatalova E.O., Kiseleva T.N., Lagutin M.B., et al. Value of structural and hemodynamic parameters for the early detection of primary open-angle glaucoma. *Curr Eye Res.* 2016; 24:1-7. <https://doi.org/10.1080/02713683.2016.1184281>
- Hayreh S.S. Blood flow in the optic head and factors that may influence it. *Progress in Retinal and Eye Research.* 2001; 20(5):595-624. [https://doi.org/10.1016/S1350-9462\(01\)00005-2](https://doi.org/10.1016/S1350-9462(01)00005-2)
- Grieshaber M.C., Flammer J. Blood flow in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2005; 16:79-83. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.103010>
- Kuryshva N.I., Kiseleva T.N., Hodak N.A. The study of bioelectricity and regional hemodynamics in glaucoma. *Klinicheskaya oftalmologiya.* 2012; 3:91-94. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201599>
- Flammer J., Orgul S. Optic nerve blood-flow abnormalities in glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research.* 1998; 17:267-289. <https://doi.org/10.21037/qims.2016.03.05>
- Grunwald J.E., Piltz J., Hariprasad S.M., DuPont J. Optic nerve and choroidal circulation in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998; 39:232-233.
- Tobe L.A., Harris A., Hussain R.M., Eckert G., Huck A., Park J., et al. The role of retrobulbar and retinal circulation on optic nerve head and retinal nerve fiber layer structure in subjects with open-angle glaucoma over an 18-month period. *Brit J Ophthalmol.* 2005; 99:609-612. <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305780>
- Martinez A., Sanchez M. Predictive value of colour Doppler imaging in a prospective study of visual field progression in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2005; 83:716-722. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.2005.00567.x>
- Mokbel T.H., Ghanem A.A. Diagnostic value of color doppler imaging and pattern visual evoked potential in primary open-angle glaucoma. *J Clin Exper Ophthalmol.* 2011; 2:127. <https://doi.org/10.4172/2155-9570.1000127>

13. Jia Y., Morrison J.C., Tokayer J., Tan O., Lombardi L., Baumann B. et al. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. *Biomed Optics Exp.* 2012; 3:3127-3137. <https://doi.org/10.1364/BOE.3.003127>
14. Jia Y., Wei E., Wang X., Zhang X., Morrison J.C., Parikh M. et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology.* 2014; 121(7):1322-1332. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.01.021>
15. Wang X., Jiang C., Ko T., Kong X., Yu X., Min W. et al. Correlation between optic disc perfusion and glaucomatous severity in subjects with open-angle glaucoma: an optical coherence tomography angiography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015; 253:1557-1564. <https://doi.org/10.1007/s00417-015-3095-y>
16. Liu L., Jia Y., Takusagawa H.L., Morrison J.C., Huang D. Optical coherence tomography angiography of the peripapillary retina in glaucoma. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133(9):1045-1052. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.2225>
17. Lee E.J., Lee K.M., Lee S.H., Kim T.W. OCT angiography of the peripapillary retina in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57:6265-6270. <https://doi.org/10.1167/iov.16-20287>
18. Kuryshva N.I. Macula in Glaucoma: Vascularity Evaluated by OCT Angiography. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* 2016; 7(5):651-662.
19. Lev que P.M. Optic disc vascularization in glaucoma: value of spectral domain optical coherence tomography angiography. *Ophthalmol.* 2016, Article ID 6956717. <https://doi.org/10.1155/2016/6956717>
20. Yarmohammadi A., Zangwill L.M., Diniz-Filho A., Suh M.H., Manalastas P.I., Fatehee N. et al. Optical coherence tomography angiography vessel density in healthy, glaucoma suspect, and glaucoma eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57:451-459. <https://doi.org/10.1167/iov.15-18944>
21. Rao H.L., Kadambi S.V., Weinreb R.N., Puttaiah N.K., Pradhan Z.S., Rao D.A. et al. Diagnostic ability of peripapillary vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in primary open-angle and angle-closure glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2017; 101(8):1066-1070. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309377>
22. Hood D. Improving our understanding, and detection, of glaucomatous damage: An approach based upon optical coherence tomography (OCT). *Progress in Retinal and Eye Research.* 2017; 57:46-75. doi: 10.1016/j.preteyeres.2016.12.002
23. Hood D.C., Raza A.S., de Moraes C.G.V., Johnson C.A., Liebmann J.M., Ritch R. The nature of macular damage in glaucoma as revealed by averaging optical coherence tomography data. *Trans Vis Sci Tech.* 2012; 1:1-15. <https://doi.org/10.1167/tvst.1.1.3>
24. Bowd C., Tafreshi A., Zangwill L.M., Medeiros F.A., Sample P.A., Weinreb R.N. Pattern electroretinogram association with spectral domain-OCT structural measurements in glaucoma. *Eye (Lond).* 2011; 25(2):224-232. <https://doi.org/10.1038/eye.2010.203>
25. May J.G., Ralston J.V., Reed J.L., Van Dyk H.J.L. Loss in pattern-elicited electroretinograms in optic nerve dysfunction. *Am J Ophthalmol.* 1982; 93:418-422. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(82\)90131-3](https://doi.org/10.1016/0002-9394(82)90131-3)
26. Bobak P., Bodis W.I., Harnois C., Maffei L., Mylin L. Pattern electroretinograms and visual-evoked potentials in glaucoma and multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol.* 1983; 96:72-83. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(83\)90457-9](https://doi.org/10.1016/0002-9394(83)90457-9)
27. Wanger P., Persson H.E. Pattern-reversal electroretinograms in unilateral glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1983; 24:749-753. https://doi.org/10.1007/978-94-009-7275-9_41
28. Bach M., Hiss P., Ro ver J. Check-size specific changes of pattern electroretinogram in subjects with early open-angle glaucoma. *Doc Ophthalmol.* 1988; 69:315-322.
29. Parisi V., Miglior S., Manni G., Centofanti M., Bucci M.G.. Clinical ability of pattern electroretinograms and visual evoked potentials in detecting visual dysfunction in ocular hypertension and glaucoma. *Ophthalmology.* 2016; 113:216-228. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2005.10.044>
30. Rejdak R., Toczolowski J., Kurkowski J., Kaminski M.L., Rejdak K., Stelmasiak Z. et al. Oral citicoline treatment improves visual pathway function in glaucoma. *Med Sci Monit.* 2003; 9:124-128.
31. Tong Y., Wang P., Xia Z., Xia X., Xu X. Color pattern reversal visual evoked potentials in primary open angle and angle closure glaucoma. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2009; 34:771-775.
32. Mills R.P., Budenz D.L., Lee P.P., Noecker R.J., Walt J.G., Evans S.J. et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. *Am J Ophthalmol.* 2006; 141:24-30. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.07.044>
33. Chang E., Goldberg J. Glaucoma 2.0: Neuroprotection, Neuroregeneration, Neuroenhancement. *Ophthalmology.* 2012; 119(5):979-986. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.11.003>
34. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia.* 1988; 8(1):96. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
35. Garway-Heath D.F., Poinsoosawmy D., Fitzke F.W., Hitchings R.A. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology.* 2000; 107(10):1809-1815. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(00\)00284-0](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(00)00284-0)
36. Odom J.V., Bach M., Brigell M., Holder G.E., McCulloch D.L.L., Mizota A. et al. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials. *Doc Ophthalmol.* 2016; 133(1):1-9. <https://doi.org/10.1007/s10633-016-9553-y>
37. Bach M., Brigell M.G., Hawlina M., Holder G.E., Johnson M.A., McCulloch D.L. et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG) – 2012 update. *Doc Ophthalmol.* 2013; 126:1-7. <https://doi.org/10.1007/s10633-012-9353>
38. Ventura L.M., Porciatti V. Restoration of retinal ganglion cell function in early glaucoma after intraocular pressure reduction: a pilot study. *Ophthalmology.* 2005; 112(1):20-27. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.09.002>
39. Bach M., Hoffmann M.B. Update on the pattern electroretinogram in glaucoma. *Optom Vis Sci.* 2008; 85:386-395. <https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e318177ebf3>
40. Bach M., Poloschek C.M. Electrophysiology and glaucoma: current status and future challenges. *Cell Tissue Res.* 2013; 353:287-296. <https://doi.org/10.1007/s00441-013-1598-6>
41. Bach M., Ramharter-Sereinig A. Pattern electroretinogram to detect glaucoma: comparing the PERGLA and the PERG Ratio protocols. *Doc Ophthalmol.* 2013; 127:227-238. <https://doi.org/10.1007/s10633-013-9412-z>
42. Porciatti V. Electrophysiological assessment of retinal ganglion cell function. *Exp Eye Res.* 2015; 141:164-170. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.05.008>
43. Bode S.F., Jehle T., Bach M. Pattern electroretinogram in glaucoma suspects: new findings from a longitudinal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52:4300-4306. <https://doi.org/10.1167/iov.10-6381>
44. Porciatti V., Bosse B., Parekh P.K., Shuf O.A., Feuer W.J., Ventura L.M. Adaptation of the Steady-state PERG in early glaucoma. *J Glaucoma.* 2014; 23(8):494-500. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e318285fd95>
45. Pfeiffer N., Tillmon B., Bach M. Predictive value of the pattern electroretinogram in high risk ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993; 34:1710-1715
46. He Z.J. The qualitative and quantitative diagnostic significance of P-VEP in the evaluation of glaucomatous visual function damage. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 1991; 27(1):25-29.
47. Holder G.E. Pattern electroretinography (PERG) and an integrated approach to visual pathway diagnosis. *Prog Retin Eye Res.* 2001; 20:531-561. [https://doi.org/10.1016/S1350-9462\(00\)00030-6](https://doi.org/10.1016/S1350-9462(00)00030-6)
48. Viswanathan S., Frishman L.J., Robson J.G. The uniform field and pattern ERG in macaques with experimental glaucoma: removal of spiking activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41:2797-2810.
49. Luo X., Frishman L. Retinal pathway origins of the pattern electroretinogram (PERG). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52(12):8571-8584. <https://doi.org/10.1167/iov.11-8376>
50. Xu H., Yu J., Kong X., Sun X., Jiang C. Macular microvasculature alterations in subjects with primary open-angle glaucoma. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(33):e434. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004341>
51. Kuryshva N.I., Maslova E.V., Trubilina A.V., Fomin A.V., Likhvantseva V.G., Lagutin M.B. OCT angiography and color doppler imaging in glaucoma diagnostics. *J Pharm Sci Res.* 2017; 9(5):527-536.
52. Chihara E., Dimitrova G., Amano H., Chihara T. Discriminatory power of superficial vessel density and prelaminar vascular flow index in eyes with glaucoma and ocular hypertension and normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017; 58:690-697. <https://doi.org/10.1167/iov.16-20709>
53. Yu D.Y., Cringle S.J. Oxygen distribution and consumption within the retina in vascularised and avascular retinas and in animal models of retinal disease. *Prog Retin Eye Res.* 2001; 20:175-208. [https://doi.org/10.1016/S1350-9462\(00\)00027-6](https://doi.org/10.1016/S1350-9462(00)00027-6)
54. Takusagawa H.L., Liu L., Ma K., Jia Y., Zhang M., Gao S., et al. Projection-resolved optical coherence angiography of macular retinal circulation in glaucoma. *Ophthalmology.* 2017; 124(11):1589-1599. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.06.002

55. Rao H.L., Pradhan Z.S., Weinreb R.N., Reddy H.B., Riyazuddin M., Dasari S. et al. Regional comparisons of optical coherence tomography angiography vessel density in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2016; 171:75-83. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.08.030>
56. Hollo G. Influence of large intraocular pressure reduction on peripapillary OCT vessel density in ocular hypertensive and glaucoma eyes. *J Glaucoma*. 2017; 26:7-10. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000527>
57. Sripsema N.K., Garcia P.M., Bavier R.D., Chui T.Y., Krawitz B.D., Mo S., et al. Optical coherence tomography angiography analysis of perfused peripapillary capillaries in primary open-angle glaucoma and normal — tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57:611-620. <https://doi.org/10.1167/iov.15-18783>
57. Bowd C., Zangwill L.M., Berry C.C., Blumenthal E.Z., Vasile C., Snachez-Galeana C. et al. Detecting early glaucoma by assessment of retinal nerve fiber layer thickness and visual function. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42:1993-2003.
58. Quigley H.A., Addicks E.M., Green W.R., Maumenee A.E. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol Chic*. 1981; 99:635-649. <https://doi.org/10.1001/archophth.1981.03930010635009>
59. Pechauer A.D., Jia Y., Liu L., Gao S., Jiang C., Huang D. Optical coherence tomography angiography of peripapillary retinal blood flow response to hyperoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56:3287-3291. <https://doi.org/10.1167/iov.15-16655>
60. Falsini B., Colotto A., Porciatti V., Bolzani R., Porrello G., Giudiceandrea A. Follow-up study with pattern ERG in ocular hypertension and glaucoma subjects under timolol maleate treatment. *Clin Vis Sci*. 1992; 7:341-347.
61. Ventura L., Porciatti V., Ishida K., Feuer W.J., Parrish R.K. Pattern electroretinogram abnormality and glaucoma. *Ophthalmology*. 2005; 1:20-27. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.07.018>
62. Papst N., Bopp M., Schnaudigel O. The pattern evoked electroretinogram associated with elevated intraocular pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1984; 222:34-37. <https://doi.org/10.1007/BF02133775>
63. Nesher R., Trick G.L., Kass M.A., Gordon M.O. Steady-state pattern electroretinogram following long term unilateral administration of timolol to ocular hypertensive subjects. *Doc Ophthalmol*. 1990; 75:101-109. <https://doi.org/10.1007/BF00146546>
64. Colotto A., Salgarello T., Giudiceandrea A., De Luca L.A., Coppe A., Buzzonetti L. et al. Pattern electroretinogram in treated ocular hypertension: a cross-sectional study after timolol maleate therapy. *Ophthalmic Res*. 1995; 27:168-177. <https://doi.org/10.1159/000267663>
65. Banitt M., Ventura L., Feuer W.J., Savatovsky E., Luna G., Shif O. et al. Progressive loss of retinal ganglion cell function precedes structural loss by several years in glaucoma suspects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54:2346-2352. <https://doi.org/10.1167/iov.12-11026>
66. Kremmer S., Tolksdorf-Kremmer A., Stodtmeister R. Simultaneous registration of VECF and pattern ERG during artificially raised intraocular pressure. *Ophthalmologica*. 1995; 209(5):233-241 <https://doi.org/10.1159/000310622>
67. Bowd C., Tafreshi A., Zangwill L.M., Medeiros F.A., Sample P.A., Weinreb R.N. Pattern electroretinogram association with spectral domain-OCT structural measurements in glaucoma. 2011; 25:224. <https://doi.org/10.1038/eye.2010.203>

Поступила / Received / 18.07.2019



NEW AUTOMATED PERIMETERS

Fast and precise perimetry at your fingertips

НОВЫЕ АВТОМАТИЧЕСКИЕ ПЕРИМЕТРЫ

- Полный набор стандартных стратегий и паттернов исследования поля зрения
- Периметрические индексы и анализ прогрессирования дефектов
- Протоколы HFA и Octopus типа
- Голосовой гид и контроль фиксации

PTS 920 | PTS 2000

Stormoff® www.stormoff.com
oko@stormoff.com

(495) 780 0792; (495) 780 7691; (495) 956 0557